

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE PARTO PRETÉRMINO

RESUMEN

El trabajo de parto pretérmino es un síndrome que puede estar asociado a infección, injurias vasculares, sobredistensión uterina, un reconocimiento alogéneo anormal, estrés, alteraciones hormonales u otro proceso patológico aún no descrito. Las intervenciones orientadas a corregir el incremento en la contractibilidad uterina (tocólisis), cambios cervicales (cerclaje) o activación de las membranas y/o decidua en pacientes con parto pretérmino, sin considerar los mecanismos subyacentes, han sido responsables del limitado avance en la prevención y tratamiento del parto pretérmino. Esta es una breve revisión de la naturaleza sindrómica del parto pretérmino.

PALABRAS CLAVE: parto pretérmino, infección, distensión uterina, citoquinas, síndrome, progesterona.

Jimmy Espinoza

Medical Doctor, Master of Science
Departamento de Obstetricia y Ginecología,
William Beaumont Hospital, Royal Oak,
Michigan, Estados Unidos

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:15-21

Pathophysiology of preterm birth syndrome

ABSTRACT

Preterm labor syndrome may be associated to infection, vascular insults, uterine overdistention, abnormal allogeneic recognition, stress, hormonal alterations, or other not yet described pathological process. Interventions oriented to correct uterine contractility (tocolysis), cervical modifications (cerclage) or activation of membranes and/or decidua in patients with preterm labor do not consider underlying mechanisms and are responsible for the limited advances in preterm labor prevention and treatment. This is a brief review of the syndromic nature of preterm labor.

KEY WORDS: preterm labor, infection, uterine distension, cytokines, syndrome, progesterone.

INTRODUCCIÓN

El paradigma implícito que ha gobernado la mayor parte del estudio del parto pretérmino es que los denominados parto a término y tra-

bajo de parto pretérmino son fundamentalmente el mismo proceso, excepto por la edad gestacional en el que ocurren.^{1,2} y que comparten 'una vía común'. Los componentes uterinos de esta vía consisten en incremento en la contractilidad uterina, maduración cervical (dilatación e incorporación) y activación de la decidua y membranas corioamnióticas.^{2,3}

Hace casi dos décadas, se propuso que la diferencia fundamental entre parto a término y parto pretérmino era que el parto a término resultaba de la activación fisiológica de los componentes de la vía común, mientras el trabajo pretérmino era resultado de la activación prematura de uno o más compo-

nentes de la vía común del parto^{1,4}. Este artículo revisa las evidencias de que el trabajo de parto pretérmino es una condición patológica de etiología múltiple. Este concepto tiene implicaciones para el entendimiento fundamental de la biología del parto de pretérmino.

LA VÍA COMÚN DEL PARTO: DEFINICIÓN Y COMPONENTES

La vía común del parto en el ser humano es definida como los cambios anatómicos, fisiológicos, bioquímicos, endocrinológicos, inmunológicos y clínicos que ocurren en la madre y/o feto, tanto en el parto a término como pretérmino. Esta vía incluye: 1) incremento en la contractilidad miometrial; 2) cam-

bios cervicales; y, 3) activación de la decidua y membranas corioamnióticas. Los ejemplos de componentes no uterinos de la vía común incluyen los cambios de las concentraciones de hormonas factor liberador de corticotropina (CRF) y cortisol, así como cambios en el gasto metabólico.⁵⁻¹³

La taxonomía corriente de la enfermedad en obstetricia está basada en la presentación clínica en la madre y no en el mecanismo de enfermedad responsable de las manifestaciones clínicas. El término 'trabajo de parto pretérmino' no indica si la condición es causada por una infección, una injuria vascular, sobredistensión uterina, un reconocimiento alogeneico anormal, estrés u otro proceso patológico aún no descrito.

La carencia del reconocimiento de que estas condiciones simplemente representan una colección de signos y síntomas, con poca referencia a los mecanismos subyacentes de la enfermedad, puede ser responsable del limitado avance en la prevención y tratamiento del parto pretérmino.

INFECCIÓN COMO UNA CAUSA DE TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO

La infección intrauterina ha surgido como un mecanismo frecuente e importante del parto pretérmino. Es el único proceso patológico para el cual se ha establecido una relación causal firme con el parto pretérmino, con fisiopatología definida.

Pruebas de causalidad

Las pruebas en apoyo de una relación causal entre infección/inflamación y trabajo de parto pretérmino espontáneo incluyen:

1. la infección intrauterina o la administración sistémica de productos microbianos a animales embarazados pueden causar el trabajo de parto pretérmino;¹⁴⁻²⁷
2. las infecciones maternas, como malaria, pielonefritis, neumonía y enfermedad periodontal,²⁸⁻³² están asociadas a parto pretérmino;
3. las infecciones intrauterinas subclínicas son factores de riesgo de parto pretérmino;³³
4. las pacientes embarazadas con infección intraamniótica³⁴⁻³⁶ o inflamación intrauterina (definida como una concentración elevada de citoquinas proinflamatorias³⁷ o enzimas que degradan componentes del colágeno en el líquido amniótico³⁸) en el segundo trimestre son un factor de riesgo para parto pretérmino;
5. el tratamiento con antibióticos de las infecciones intrauterinas puede prevenir el nacimiento pretérmino en modelos experimentales de corioamnionitis³⁹; y,
6. el tratamiento de la bacteriuria asintomática previene el parto pretérmino.⁴⁰

La frecuencia y significado clínico de la infección intrauterina

La cavidad amniótica es considerada estéril. Sin embargo, al menos 1% de las gestantes sin trabajo a término tendrá bacterias en el líquido amniótico (LA). El aislamiento de bacterias en el LA es un descubrimiento patológico, que es referido como la invasión microbiana de la cavidad amniótica (MIAC, por sus siglas en inglés). La mayor parte de estas infecciones es de naturaleza subclínica y no puede ser descubierta sin el análisis de LA. La frecuencia de MIAC depende de

la presentación clínica y de la edad gestacional. En pacientes con trabajo de parto pretérmino y membranas intactas, la prevalencia de cultivos positivos de LA es 12,8%. Sin embargo, entre aquellas pacientes en trabajo de parto pretérmino que dan a luz, la frecuencia es 22%. En pacientes con rotura prematura de membranas (RPM), la prevalencia de cultivo positivo del LA es 32,4%. Sin embargo, en el momento del inicio de trabajo, al menos 75% de ellas tendrá MIAC, indicando que hay un incremento dramático en la prevalencia de cultivos positivos en LA cuando las pacientes con RPM entran en trabajo de parto.^{1,21,42,43}

La frecuencia de MIAC en pacientes que presentan insuficiencia cervical es 51%.⁴⁴ Si el cuello del útero es corto (definido por una longitud cervical sonográfica de menos de 25 mm), la MIAC está presente en 9% de los casos.⁴⁵ Finalmente, la frecuencia de MIAC en gestaciones gemelares con parto pretérmino es 11,9%.⁴⁶

Las pacientes con MIAC tienen mayor probabilidad de parto pretérmino, RPM, corioamnionitis clínica y resultado perinatal adverso, que aquellas con trabajo de parto pretérmino o RPM con LA estéril. Una observación interesante es que cuanto más temprano sea el trabajo de parto pretérmino o RPM, mayor ha de ser la prevalencia de MIAC.

Microbiología de la infección intrauterina

Los microorganismos más comúnmente encontrados en la cavidad amniótica son especies de *Mycoplasma* genitales y, en particular, *Ureaplasma urealyticum*.^{47,48} Otros microorganismos incluyen *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*,

especies de *Fusobacterium* y *Gardnerella vaginalis*. Con el uso de técnicas microbiológicas moleculares, los organismos normalmente encontrados en la cavidad bucal han sido descubiertos en LA de pacientes con trabajo de parto pretérmino.

Significado de MIAC descubierto solo por técnicas de microbiología moleculares

La prevalencia de MIAC descrito en las secciones precedentes está basado en los resultados de métodos microbiológicos estándares, es decir técnicas de cultivo. Un cultivo positivo solo puede ser obtenido si las condiciones de cultivo en el laboratorio son capaces de facilitar el crecimiento de un microorganismo en particular. Ya que las condiciones óptimas para el crecimiento de todos los microorganismos son desconocidas, un cultivo negativo no puede excluir definitivamente la presencia de microorganismos. En otras palabras, mientras un cultivo positivo es indicativo de MIAC, un cultivo negativo indica que el laboratorio no fue capaz de cultivar bacterias del espécimen, ya sea porque no hay bacterias (un resultado verdadero negativo) o porque las condiciones de laboratorio no facilitaron el crecimiento de un microorganismo específico (un resultado falso negativo).

Por consiguiente, la frecuencia de MIAC en la literatura de parto pretérmino, usando técnicas de cultivo, representa solo un estimado mínimo de la prevalencia de estos microorganismos. Estos estimados probablemente cambiarán con la introducción de métodos más sensibles para identificación microbiana. Varios investigadores han mostrado que la prevalencia de MIAC es más alta cuan-

do las técnicas microbiológicas moleculares son usadas para descubrir secuencias conservadas en células procariotas (ribosoma 16S bacteriano, con PCR).^{49,50}

El significado clínico de MIAC identificado por técnicas de microbiología molecular, pero no con el uso de técnicas de cultivo, ha sido comunicado recientemente. Las pacientes con PCR positivo para *U. urealyticum*, pero con cultivo negativo, tienen resultados adversos similares a pacientes con cultivo positivo y sus resultados perinatales son peores que los de pacientes con LA estéril y PCR negativo.^{49,50} Colectivamente, esta evidencia sugiere que la presencia de huellas microbianas identificadas con PCR está asociada a resultados perinatales adversos.

Vías de infección intraamniótica

Los microorganismos pueden ganar acceso a la cavidad amniótica y feto por los siguientes mecanismos: 1) vía ascendente; 2) diseminación hematógena (infección transplacentaria); 3) siembra retrógrada de la cavidad peritoneal, por la trompa de Falopio; y, 4) introducción casual en el momento de procedimientos invasivos, como amniocentesis, cordocentesis, biopsia de vellosidades coriales u otros.⁵¹ La vía más común de infección intrauterina es la ruta ascendente.

ISQUEMIA UTEROPLACENTARIA

Las pacientes en trabajo de parto pretérmino espontáneo pueden ser clasificadas en dos grupos: aquellas con lesiones inflamatorias de la placenta y membranas corioamnióticas y aquellas sin pruebas de inflamación.³² Los rasgos patológicos más comunes en la pla-

centa de pacientes que pertenecen al grupo no inflamatorio son lesiones vasculares de los tejidos maternos y fetales.³² Las lesiones observadas en la placenta de pacientes con trabajo de parto espontáneo incluyen falla de la transformación fisiológica del segmento miometrial de las arterias espirales, aterosclerosis, trombosis de las arterias espirales o una combinación de estas lesiones. Las lesiones fetales pueden incluir una disminución en el número de arteriolas en las vellosidades coriales o trombosis arterial fetal.

Los mecanismos precisos responsables del inicio del parto pretérmino en pacientes con isquemia uteroplacentaria no han sido determinados. Sin embargo, se ha postulado un papel para el sistema renina-angiotensina, debido a que las membranas fetales están dotadas de un sistema renina-angiotensina funcional⁵³ y debido a que la isquemia uterina aumenta la producción de renina.^{54,55} La angiotensina II puede inducir la contractilidad miometrial directamente⁵⁶ o por la liberación de prostaglandinas.⁵⁷ Cuando la isquemia uteroplacentaria es bastante severa para conducir a la necrosis decidual y hemorragia, la trombina generada puede activar la vía común del parto. Las observaciones que apoyan esta propuesta incluyen las siguientes:

1. la decidua es una fuente rica del factor tisular, un factor primario en el inicio de la coagulación;⁵⁸
2. la administración intrauterina de sangre a ratas embarazadas estimula la contractilidad miometrial,⁵⁹ mientras la sangre heparinizada no tiene este efecto (la heparina bloquea la generación de trombina);⁵⁹

3. la sangre fresca estimula la contractilidad miometrial *in vitro* y este efecto es parcialmente anulado por la incubación con hiru-dina, un inhibidor de la trom-bina;⁵⁹
4. la trombina estimula la contrac-tilidad miometrial en una mane-ra dosis-dependiente;⁵⁹
5. la trombina estimula la produc-ción de MMP-1, una enzima im-plicada en la rotura prematura de membranas,⁶⁰
6. los complejos de trombina/ antitrombina (TAT), marcadores de generación *in vivo* de trom-bina, están aumentados en el plasma⁶¹ y LA⁶² de pacientes con parto prematuro y RPM;
7. la elevación de complejos de TAT en el segundo trimestre está aso-ciada con RPM;⁶³ y,
8. la presencia del hematoma retroplacentario en el primer tri-mestre está asociada con resul-tados adversos, incluyendo par-to pretérmino y restricción del crecimiento fetal.⁶⁴

SOBREDISTENSIÓN UTERINA

Las pacientes con anomalías de los ductos müllerianos,⁶⁵ polihidram-nios^{66,67} y embarazo múltiple⁶⁸ tie-nen riesgo aumentado para trabajo de parto pretérmino. La presión intraamniótica permanece relativa-mente constante durante la gesta-ción, a pesar del crecimiento del feto y la placenta.^{69,70} Esto ha sido atri-buido a la relajación miometrial pro-gresiva, debido a los efectos de pro-gesterona⁷¹ y de otros relajantes miometriales, como óxido nítrico.⁷² Sin embargo, la distensión miome-trial puede aumentar la contracti-lidad miometrial,⁷³ liberación de pros-taglandina⁷⁴ y expresión de conexi-na-43, proteína de unión de brechas

(*gap junction protein*),⁷⁵ así como aumentar la expresión del receptor de oxitocina en el miometrio.⁷⁶

REACCIÓN ALOGRÁFICA ANORMAL

La unidad fetoplacentaria ha sido considerada 'el injerto' más adecua-do de la naturaleza. Los inmunó-logos han sugerido que las anorma-lidades en el reconocimiento y adap-tación a antígenos fetales puedan ser un mecanismo responsable de las pérdidas del embarazo recurren-te, restricción del crecimiento in-trauterino y preeclampsia.⁷⁷⁻⁷⁹ La villitis crónica de etiología descono-cida ha sido propuesta como una lesión histológica sugerente de 're-chazo placentario'. La presencia de estas lesiones en un subconjunto de pacientes que paren después del tra-bajo de parto pretérmino constitu-ye una evidencia indirecta del concepto de que las anomalías inmunes pueden ser responsables del trabajo de parto pretérmino. Algunas pacientes en trabajo de parto pretérmino, en ausencia de infec-ción demostrable, tienen concentra-ciones elevadas del receptor soluble IL-2.⁵² Las concentraciones plasmá-ticas elevadas del receptor de IL-2 son consideradas un signo temprano de rechazo, en pacientes con tras-plantantes renales.⁸⁰ Se requiere que estudios adicionales definan la fre-cuencia y el significado clínico de este proceso patológico en el traba-jo de parto pretérmino.

REACCIONES ALÉRGICAS

Otro mecanismo potencial para el trabajo de parto pretérmino es un fenómeno inmunológicamente mediado inducido por un mecani-smo alérgico.⁸¹ El término 'alergia' se refiere a desórdenes causados por la respuesta del sistema in-

munológico a un antígeno inofen-sivo.⁸² Los componentes requeri-dos en una reacción alérgica son: 1) alérgeno; (2) producción de IgE por células B (Th-2); y, 3) el siste-ma efector formado por los mastocitos, los mediadores libera-dos por estas células y los órganos blanco, como el músculo liso bron-quial en el asma o el músculo liso gastrointestinal en las alergias alimentarias.⁸¹

Las pruebas que sugieren la pre-sencia de un proceso alérgico en algunos casos de trabajo de parto pretérmino incluyen:

1. el feto humano es expuesto a alérgenos comunes (es decir, áca-ro de polvo de casa); estos com-puestos han sido descubiertos tanto en LA, en el segundo trimes-tre del embarazo, como en la san-gre fetal. Las concentraciones del alérgeno son más altas en sangre fetal que en la sangre materna;⁸³
2. la reactividad específica del alér-geno ha sido mostrada en la san-gre de cordón umbilical, incluso en la semana 23 de la gesta-ción;⁸⁴
3. el embarazo es considerado un estado en el cual hay preponde-rancia de citoquinas Th2, que fa-vorecen la producción de IgE por las células B;
4. el útero es una fuente rica de mastocitos;⁸⁵
5. varios productos del mastocito pueden inducir la contractilidad miometrial (histamina y prosta-glandinas)^{86,87}
6. la degranulación farmacológica de los mastocitos induce contrac-tilidad miometrial;^{88,89}
7. los conejillos de indias no emba-rzados sensibilizados con ovoal-búmina y luego expuestos a este

compuesto tienen incremento en el tono uterino;⁸⁸

8. pruebas recientes sugieren que la administración de ovoalbúmina a conejillos de indias embarazados sensibilizados pueda inducir el trabajo de parto pretérmino y que este fenómeno puede ser prevenido con la administración de antihistamínicos.⁹⁰

DESÓRDENES HORMONALES

La progesterona es central al mantenimiento del embarazo. La progesterona promueve relajación miometrial, limita la formación de *gap junctions*, inhibe la maduración cervical y disminuye la producción de quimoquinas, como la IL-8, que participa en la activación decidual y de las membranas. La progesterona es considerada importante para el mantenimiento del embarazo, porque la inhibición de la acción de progesterona podría causar el parto. La administración de antagonistas del receptor de progesterona –como RU486 (*mifepristona*) o ZK 98299 (*onapristona*)– a pacientes embarazadas, primates no humanos y conejillos de indias puede inducir el trabajo de parto. Así, se cree que una suspensión de la acción de progesterona es importante para el inicio del trabajo de parto en la mujer. En contraste a los efectos de la progesterona, los estrógenos aumentan la contractilidad miometrial y han sido implicados en la maduración cervical.

En muchas especies, una caída en la concentración de progesterona en el suero materno ocurre antes del inicio del trabajo de parto. Sin embargo, en humanos, primates y conejillos de indias no se ha do-

cumentado una caída en la concentración de progesterona.

El mecanismo por el cual la acción de la progesterona está restringida no ha sido dilucidado. Sin embargo, se ha propuesto cinco mecanismos:

1. reducción de la biodisponibilidad de la progesterona, debido a su unión a una proteína de alta afinidad;
2. incremento en la concentración de cortisol, el cual puede competir por el receptor;
3. conversión de progesterona a una forma inactiva dentro de la célula, antes de su unión con el receptor;
4. cambios cualitativos y cuantitativos en las isoformas del receptor de progesterona (PR-A, PR-B, PR-C);
5. cambios de correguladores del receptor de progesterona; y,
6. una retirada funcional de la progesterona.

El papel específico de la progesterona en el mecanismo responsable del trabajo de parto pretérmino no ha sido elucidado. Sin embargo, reportes recientes indican que la administración de progesterona a pacientes con una historia del parto pretérmino reduce la frecuencia de parto pretérmino.⁹¹

EMBARAZO Y ESTRÉS

La tensión materna es un factor de riesgo para parto pretérmino. La naturaleza de los estímulos estresantes incluye trabajos pesados y disturbios emocionales. El factor estresante podría ocurrir durante el embarazo o en el período preconcepcional. El mecanismo preciso por lo cual el estrés induce el parto

pretérmino no es conocido; sin embargo, se ha propuesto un rol para el factor de secreción de la corticotropina (CRF). El comportamiento de la concentración de CRF en el suero materno podría identificar a pacientes con riesgo de parto pretérmino y postérmino.^{11,92,93} Ya que esta hormona es producida no solo por el hipotálamo sino también por la placenta, los mecanismos que regulan su producción han sido atribuidos a un 'reloj placentario'.^{11,92,93} Los mecanismos precisos por los cuales CRF induce el parto implican la producción de cortisol y prostaglandinas.

En resumen, el trabajo de parto pretérmino es una condición heterogénea; es improbable que una sola intervención –como la tocólisis– sea efectiva en prevenir todos los casos de nacimiento pretérmino. La tocólisis y el cerclaje, entre otros, representan el intento de corregir solo uno de los componentes de la vía común del parto pretérmino, pero no necesariamente están orientadas a corregir el proceso patológico subyacente. Por ejemplo, la tocólisis puede prolongar el embarazo hasta 7 días,⁹⁴ dando la oportunidad para que la administración de esteroides sea efectiva, para la transferencia materna a un centro de cuidado terciario o instituir otras medidas que puedan ayudar a mejorar el resultado de embarazo. Pero, esta intervención no reduce la tasa de parto pretérmino ni la morbilidad perinatal asociada al parto pretérmino. Es posible que otras intervenciones orientadas a corregir el proceso patológico subyacente (infección, hormonal,⁹¹ alergia, etc.) tenga una mejor eficacia en reducir la morbilidad perinatal asociada con parto pretérmino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol.* 1988;31:553-84.
- Romero R, Gomez R, Mazor M, Ghezzi F, Yoon BH. The preterm labor syndrome. En: Elder MG, Romero R, Lamont RF, editors. *Preterm labor.* New York, NY: Churchill Livingstone; 1997:29-49.
- Romero R, Mazor M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Sherer DM. The preterm labor syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 1994;734:414-29.
- Romero R, Avila C, Brekus CA, Mazor M. The role of systemic and intrauterine infection in preterm parturition. En: Garfield RE, editor. *Uterine contractility.* USA: Norwell, MA: Serono Symposia; 1990:319-53.
- Ohlander S, Gennser G, Eneroth P. Plasma cortisol levels in human fetus during parturition. *Obstet Gynecol.* 1976;48:381-7.
- Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Galli PA, Volpe A. Lack of beta-endorphin plasma level rise in oxytocin-induced labor. *Gynecol Obstet Invest.* 1985;19:130-4.
- Petraglia F, Giardino L, Coukos G, Calza L, Vale W, Genazzani AR. Corticotropin-releasing factor and parturition: plasma and amniotic fluid levels and placental binding sites. *Obstet Gynecol.* 1990;75:784-9.
- Randall NJ, Bond K, Macaulay J, Steer PJ. Measuring fetal and maternal temperature differentials: a probe for clinical use during labour. *J Biomed Eng.* 1991;13:481-5.
- McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med.* 1995; 1:460-3.
- Challis JR. CRH, a placental clock and preterm labour. *Nat Med.* 1995;1:416.
- Smith R. Alterations in the hypothalamic pituitary adrenal axis during pregnancy and the placental clock that determines the length of parturition. *J Reprod Immunol.* 1998;39:215-20.
- Korebits C, Ramirez MM, Watson L, Brinkman E, Bocking AD, Challis JR. Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1585-91.
- Leung TN, Chung TK, Madsen G, Lam PK, Sahota D, Smith R. Rate of rise in maternal plasma corticotrophin-releasing hormone and its relation to gestational length. *BJOG.* 2001;108:527-32.
- Zahl PA, Bjerknes C. Induction of decidua-placental hemorrhage in mice by the endotoxins of certain gram-negative bacteria. *Proc Soc Exper Biol Med.* 1943;54:329-32.
- Takeda Y, Tsuchiya I. Studies on the pathological changes caused by the injection of the Shwartzman filtrate and the endotoxin into pregnant rabbits. *Jap J Exper Med.* 1953;21:9-16.
- Rieder RF, Thomas L. Studies on the mechanisms involved in the production of abortion by endotoxin. *J Immunol.* 1960;84:189-93.
- McKay DG, Wong TC. The effect of bacterial endotoxin on the placenta of the rat. *Am J Pathol.* 1963;42:357-77.
- Skarnes RC, Harper MJ. Relationship between endotoxin-induced abortion and the synthesis of prostaglandin F. *Prostaglandins.* 1972;1: 191-203.
- Kullander S. Fever and parturition. An experimental study in rabbits. *Acta Obstet Gynecol Scand. Suppl* 1977;77-85.
- Bang B. The etiology of epizootic abortion. *J Comp Anthol Ther.* 1987;10:125.
- Romero R, Mazor M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, et al. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol.* 1988;12:262-79.
- McDuffie RS, Jr., Sherman MP, Gibbs RS. Amniotic fluid tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in a rabbit model of bacterially induced preterm pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1583-8.
- Romero R, Munoz H, Gomez R, Ramirez M, Araneda H, Cutright J, Wolf N, Cotton D, Fidel PL. Antibiotic therapy reduces the rate of infection-induced preterm delivery and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170:390.
- Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1660-7.
- Fidel PL, Jr., Romero R, Wolf N, Cutright J, Ramirez M, Araneda H, et al. Systemic and local cytokine profiles in endotoxin-induced preterm parturition in mice. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1467-75.
- Elovitz MA, Mrinalini C. Animal models of preterm birth. *Trends Endocrinol. Metab.* 2004;15:479-87.
- Moss TJ, Nitsos I, Ikegami M, Jobe AH, Newnham JP. Experimental intrauterine *Ureaplasma* infection in sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1179-86.
- Offenbacher S, Beck JD, Lief S, Slade G. Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. *J Dental Education.* 1998; 62:852-8.
- Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dental Assoc.* 2001;132:875-80.
- Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Goldenberg RL, Hauth JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Ann Periodontol.* 2001;6:183-8.
- Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG.* 2002; 109:527-33.
- Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lief S, McKaig RG, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2006;107:29-36.
- Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol.* 1995;22:281-342.
- Cassell GH, Davis RO, Waites KB, Brown MB, Marriott PA, Stagno S, et al. Isolation of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* from amniotic fluid at 16-20 weeks of gestation: potential effect on outcome of pregnancy. *Sex Transm Dis.* 1983;10:294-302.
- Gray DJ, Robinson HB, Malone J, Thomson RB, Jr. Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of *Ureaplasma urealyticum*. *Prenat Diagn.* 1992;12:111-7.
- Horowitz S, Mazor M, Romero R, Horowitz J, Glezerman M. Infection of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* in the midtrimester of pregnancy. *J Reprod Med.* 1995;40:375-9.
- Romero R, Munoz H, Gomez R, Sherer DM, Ghezzi F, Gibbs RS, et al. Two thirds of spontaneous abortion/fetal deaths after genetic amniocentesis are the result of a pre-existing sub-clinical inflammatory process of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:S261.
- Yoon BH, Oh SY, Romero R, Shim SS, Han SY, Park JS et al. An elevated amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 level at the time of mid-trimester genetic amniocentesis is a risk factor for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1162-7.
- Fidel P, Ghezzi F, Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Cutright J, et al. The effect of antibiotic therapy on intrauterine infection-induced preterm parturition in rabbits. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;14:57-64.
- Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989;73:576-82.
- Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8:3-13.
- Romero R, Avila C, Brekus CA, Morotti R. The role of systemic and intrauterine infection in preterm parturition. *Ann NY Acad Sci.* 1991; 622:355-75.
- Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol.* 2002;7:259-74.
- Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W, Brandt F, Ramirez M, Sorokin Y, et al. Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1086-91.
- Hassan S, Romero R, Hendler I, Gomez R, Khalek N, Espinoza J, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. *J Perinat Med.* 2006; 34:13-9.
- Romero R, Shamma F, Avila C, Jimenez C, Callahan R, Nores J, et al. Infection and labor. VI. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in twin gestations with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:757-61.
- Leigh J, Garite TJ. Amniocentesis and the management of premature labor. *Obstet Gynecol.* 1986;67:500-6.
- Altshuler G, Hyde S. Clinicopathologic considerations of fusobacteria chorioamnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1988;67:513-7.
- Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-

- amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1130-6.
50. Yoon BH, Romero R, Lim JH, Shim SS, Hong JS, Shim JY, et al. The clinical significance of detecting Ureaplasma urealyticum by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:919-24.
 51. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol.* 1988;31:553-84.
 52. Romero R, Sepulveda W, Baumann P, Yoon BH, Brandt F, Gomez R, Mazor M, Sorokin Y, Cotton D. The preterm labor syndrome: Biochemical, cytologic, immunologic, pathologic, microbiologic, and clinical evidence that preterm labor is a heterogeneous disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:288.
 53. Poisner AM. The human placental renin-angiotensin system. *Front Neuroendocrinol.* 1998;19:232-52.
 54. Katz M, Shapiro WB, Porush JG, et al. Uterine and renal renin release after ligation of the uterine arteries in the pregnant rabbit. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136:676-8.
 55. Woods LL, Brooks VL. Role of the renin-angiotensin system in hypertension during reduced uteroplacental perfusion pressure. *Am J Physiol.* 1989;257:R204-R209.
 56. Lalanne C, Mironneau C, Mironneau J, Savineau JP. Contractions of rat uterine smooth muscle induced by acetylcholine and angiotensin II in Ca²⁺-free medium. *Br J Pharmacol.* 1984;81:317-26.
 57. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Angiotensin II induced release of prostaglandins from rat uterus. *Arch Biol Med Exp (Santiago).* 1983;16:43-9.
 58. Lockwood CJ, Krikun G, Papp C, Toth-Pal E, Markiewicz L, Wang EY, et al. The role of progesterone-regulated stromal cell tissue factor and type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in endometrial hemostasis and menstruation. *Ann NY Acad Sci.* 1994;734:57-79.
 59. Elovitz MA, Saunders T, Ascher-Landsberg J, Phillippe M. Effects of thrombin on myometrial contractions in vitro and in vivo. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:799-804.
 60. Rosen T, Schatz F, Kuczynski E, Lam H, Koo AB, Lockwood CJ. Thrombin-enhanced matrix metalloproteinase-1 expression: a mechanism linking placental abruption with premature rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11:11-7.
 61. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J, Kim YM, Bujold E, Edwin S, et al. Activation of coagulation system in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11:368-73.
 62. Gomez R, Athayde N, Pacora P, Mazor M, Yoon BH, Romero R. Increased thrombin in intrauterine inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:S62.
 63. Rosen T, Kuczynski E, O'Neill LM, Funai EF, Lockwood CJ. Plasma levels of thrombin-antithrombin complexes predict preterm premature rupture of the fetal membranes. *J Matern Fetal Med.* 2001;10:297-300.
 64. Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardo S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102:94-100.
 65. Ludmir J, Samuels P, Brooks S, Mennuti MT. Pregnancy outcome of patients with uncorrected uterine anomalies managed in a high-risk obstetric setting. *Obstet Gynecol.* 1990;75:906-10.
 66. Hill LM, Breckle R, Thomas ML, Fries JK. Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1987;69:21-5.
 67. Phelan JP, Park YW, Ahn MO, Rutherford SE. Polyhydramnios and perinatal outcome. *J Perinatol.* 1990;10:347-50.
 68. Besinger R, Carlson N. The physiology of preterm labor. En: Keith L, Papiernik E, Keith D, Luke B, editors. *Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation and Perinatal Outcome.* London: Parthenon Publishing; 1995: p. 415.
 69. Sideris IG, Nicolaidis KH. Amniotic fluid pressure during pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 1990;5:104-8.
 70. Fisk NM, Ronderos-Dumit D, et al. Normal amniotic pressure throughout gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:18-22.
 71. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The endocrinology of pregnancy. En: Mitchell C, editor. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1994:251-90.
 72. Sladek SM, Westerhausen-Larson A, Roberts JM. Endogenous nitric oxide suppresses rat myometrial connexin 43 gap junction protein expression during pregnancy. *Biol Reprod.* 1999;61:8-13.
 73. Laudanski T, Rocki W. The effects on stretching and prostaglandin F₂α on the contractile and bioelectric activity of the uterus in rat. *Acta Physiol Pol.* 1975;26:385-93.
 74. Kloeck FK, Jung H. In vitro release of prostaglandins from the human myometrium under the influence of stretching. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115:1066-9.
 75. Ou CW, Orsino A, Lye SJ. Expression of connexin-43 and connexin-26 in the rat myometrium during pregnancy and labor is differentially regulated by mechanical and hormonal signals. *Endocrinology.* 1997;138:5398-407.
 76. Ou CW, Chen ZQ, Qi S, Lye SJ. Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. *Biol Reprod.* 1998;59:1055-61.
 77. McLean JM. Early embryo loss. *Lancet.* 1987;1:1033-4.
 78. Kilpatrick DC. Immune mechanisms and pre-eclampsia. *Lancet.* 1987;2:1460-1.
 79. Aksel S. Immunologic aspects of reproductive diseases. *JAMA.* 1992;268:2930-4.
 80. Soullillou JP, Peyronnet P, Le Mauff B, Hourmant M, Olive D, Mawas C, et al. Prevention of rejection of kidney transplants by monoclonal antibody directed against interleukin 2. *Lancet.* 1987;1:1339-42.
 81. Romero R, Mazor M, Avila C, et al. Uterine 'allergy': A novel mechanism for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;164:375.
 82. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature.* 1999;402:B2-B4.
 83. Holloway JA, Warner JO, Vance GH, Diaper ND, Warner JA, Jones CA. Detection of house-dust-mite allergen in amniotic fluid and umbilical-cord blood. *Lancet.* 2000;356:1900-2.
 84. Jones AC, Miles EA, Warner JO, et al. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996;7:109-16.
 85. Rudolph MI, Reinicke K, Cruz MA, Gallardo V, Gonzalez C, Bardisa L. Distribution of mast cells and the effect of their mediators on contractility in human myometrium. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:1125-30.
 86. Padilla L, Reinicke K, Montesino H, Villena F, Asencio H, Cruz M, et al. Histamine content and mast cells distribution in mouse uterus: the effect of sexual hormones, gestation and labor. *Cell Mol Biol.* 1990;36:93-100.
 87. Rudolph MI, Bardisa L, Cruz MA, Reinicke K. Mast cells mediators evoke contractility and potentiate each other in mouse uterine horns. *Gen Pharmacol.* 1992;23:833-6.
 88. Garfield RE, Bytautiene E, Vedernikov YP, Marshall JS, Romero R. Modulation of rat uterine contractility by mast cells and their mediators. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:118-25.
 89. Bytautiene E, Vedernikov YP, Saade GR, Romero R, Garfield RE. Endogenous mast cell degranulation modulates cervical contractility in the guinea pig. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:438-45.
 90. Bytautiene E, Romero R, Vedernikov Y, Saade G, Garfield R. An allergic reaction can induce premature labor and delivery, which can be prevented by treatment with antihistaminics and chromolyn sodium. *Am J Obstet Gynecol.* En prensa. 2004.
 91. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348:2379-85.
 92. Smith R, Mesiano S, Chan EC, Brown S, Jaffe RB. Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2916-20.
 93. Smith R. The timing of birth. *Sci Am.* 1999;280:68-75.
 94. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Taber B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1173-83.